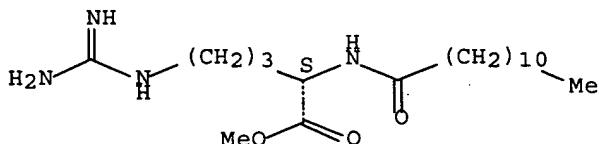


ACCESSION NUMBER: 1973:457705 HCAPLUS Full-text
 DOCUMENT NUMBER: 79:57705
 TITLE: Bactericidal, germicidal, and antiseptic amino
 acid derivatives
 PATENT ASSIGNEE(S): Ajinomoto Co., Inc.
 SOURCE: Fr. Demande, 23 pp.
 CODEN: FRXXBL
 DOCUMENT TYPE: Patent
 LANGUAGE: French
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
FR 2143557	A1	19730209	FR 1971-23651	19710629
FR 2143557	B1	19760206		

PRIORITY APPLN. INFO.: FR 1971-23651 19710629
 AB Title compds. consisting of higher aliphatic mono-N-acyl derivs. of amino acids were given as additives to foods, beverages, cosmetic, antiseptic prepns., animal feed, paints, dental creams, and liquid dentifrices in various amts. The preparation of Me N- α -lauroyl-L-lysinate-HCl and of the DL- α - pyrrolidonecarboxylate of Et N- α - "coco"-L-argininate were described.
 IT 50826-10-3 50980-81-9
 RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); BIOL (Biological study) (bactericide)
 RN 50826-10-3 HCAPLUS
 CN L-Arginine, N2-(1-oxododecyl)-, methyl ester, monohydrochloride (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.



● HCl

RN 50980-81-9 HCAPLUS
 CN Proline, 5-oxo-, compd. with N2-(1-oxododecyl)-L-arginine methyl ester (1:1) (9CI) (CA INDEX NAME)

CM 1

CRN 45292-97-5

CMF C19 H38 N4 O3

Absolute stereochemistry.

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A utiliser pour toute demande de classement et les commandes de reproduction)

2.143.557

(21) N° d'enregistrement national.

(A utiliser pour les paiements d'annuités, les demandes de copies officielles et toutes autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

71.23651

(13) **DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

1^{re} PUBLICATION

(22) Date de dépôt 29 juin 1971, à 15 h.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 6 du 9-2-1973.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 I 13/00/A 23 I 23/00; A 61 I 23/00;
C 07 c 103/00.

(71) Déposant : Société dite : AJINOMOTO CO., INC., résidant au Japon.

Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, Paris (8).

(54) Agents bactéricides, germicides et antiseptiques.

(72) Invention de :

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

La présente invention concerne des agents et des compositions antiseptiques, désinfectants, médicaux, conservateurs, bactéricides, bactériostatiques, germicides et fongicides.

5 On a utilisé comme désinfectants ou détergents anti-microbiens le sublimé corrosif, le crésol, l'alcool, les savons inversés dans le domaine de l'hygiène alimentaire, le domaine de l'hygiène de l'environnement et le domaine médical. Cependant, ces désinfectants présentent les inconvénients 10 suivants. Le sublimé corrosif a un pouvoir désinfectant énergique, mais il est très irritant pour la peau et pose un problème difficile d'évacuation des produits usés car ils contiennent du mercure, et le crésol est très toxique pour l'homme et les animaux, tandis que l'alcool n'a qu'un faible pouvoir désinfectant. Bien qu'un savon inversé tel que l'"Hyamine" (produit de Rohm & Haas Co., Inc.) ait un pouvoir désinfectant énergique, ce pouvoir diminue considérablement en présence de protéine, de graisse, de chlorure de sodium ou de savon, et il est très toxique pour l'homme et les animaux (par exemple la DL_{50} pour 15 la toxicité aiguë par voie orale de l'"Hyamine" est de 420 ± 20 mg par kg de poids corporel chez la souris).

20

Ces dernières années, on utilise souvent comme agents détergents diverses variétés de savons hygiéniques dont les constituants actifs sont l'héxachlorophène, etc... Ils ne 25 sont pas satisfaisants soit parce qu'ils irritent la peau, sont toxiques, solubles dans l'huile ou ont un pouvoir stérilisant ou désinfectant faible.

D'autre part, les cosmétiques, les articles en cuir, les articles en caoutchouc, les peintures, les aliments 30 pour l'homme et les animaux sont facilement attaqués et altérés par des micro-organismes et pour la plupart ont une durée de conservation ou d'utilisation courte.

On a à ce jour créé et utilisé dans ce domaine divers agents antiseptiques ou antifongiques. Cependant, on n'a 35 pas à ce jour proposé d'agent antiseptique ayant une toxicité faible ou nulle, non irritant et inhibant totalement la croissance des micro-organismes. Par exemple, comme les cosmétiques sont essentiellement constitués d'eau et d'huile et comme ils

contiennent également de la glycérine, des protéines et d'autres matières qu'attaquent facilement les micro-organismes, ils sont susceptibles de changer de qualité et d'aspect autant que les aliments. On a donc utilisé l'acide benzoïque et certains de ses dérivés tels que l'hexachlorophène et similaires comme agents antiseptiques pour les cosmétiques, mais ils présentent tous les inconvénients suivants :

(1) La concentration dans la phase aqueuse qui est facilement attaquée par les micro-organismes est faible en raison de leur solubilité dans l'huile.

(2) Leur pouvoir antiseptique est considérablement réduit par les agents tensio-actifs présents dans les cosmétiques.

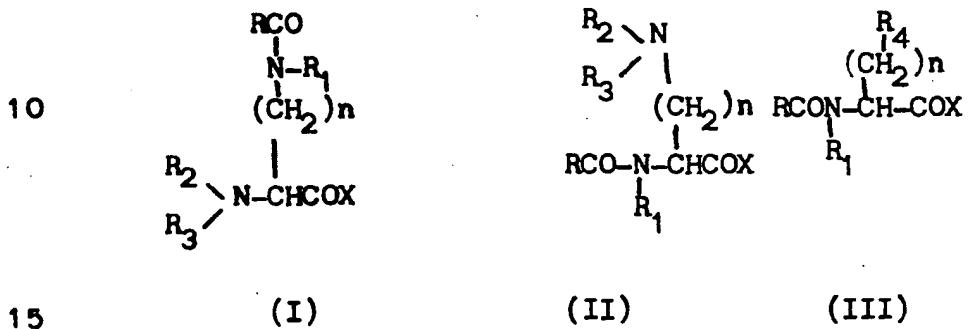
(3) Ils sont irritants pour la peau et fortement toxiques.

On a utilisé l'acide sorbique, le propionate de sodium, l'acide déhydroacétique, les composés de la série du nitrofurane, etc... comme agents antiseptiques pour les aliments mais la quantité introduite est limitée par la toxicité si bien qu'ils ont un pouvoir antiseptique insuffisant aux concentrations permises. Récemment, on a utilisé comme agents antiseptiques des dérivés d'alkyles supérieurs de peptides contenant de l'acide glutamique ou un amino-acide basique mais les premiers sont difficiles à manipuler en raison de leur très faible solubilité dans l'eau tandis que les seconds altèrent le goût des aliments en raison de leur saveur très amère et leur prix est élevé.

La présente invention concerne une composition antiseptique dans laquelle au moins certains des inconvénients des composés connus sont réduits ou supprimés.

La demanderesse a découvert que les dérivés mono-N-acyle aliphatique supérieur d'amino-acides basiques de l'arginine, l'ornithine, la citrulline, la lysine, et l'histidine et leurs sels, décrits en détail ci-après, sont solubles dans l'eau, tensio-actifs, et ont des propriétés antiseptiques, médicinales, conservatrices, bactéricides, bactériostatiques, germicides et fongicides. De plus ces dérivés ne provoquent ni irritation ni affection de la peau.

L'invention concerne des agents antiseptiques, désinfectants, médicinaux, conservateurs, bactéricides, bactériostatiques, germicides et fongicides qui sont plus sûrs pour l'homme et les animaux, constitués d'au moins un dérivé 5 mono-N-acyle aliphatique supérieur d'amino-acides basiques de formules générales (I), (II) ou (III) suivantes, et de leurs sels :



Dans ces formules RCO représente un radical acide gras saturé ou insaturé comportant de 6 à 20 atomes de carbone, R₁ représente H ou -CH₃, X représente -NH₂, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -OC₄H₉ ou -OCH₂C₆H₅, R₂ représente H ou 20 -CH₃, R₃ représente H ou -CH₃, R₄ représente $\text{NHC}(\text{NH}_2)_2$ ou NHCONH_2 et n est égal à 1, 2, 3 ou 4.

On prépare les agents constituants des ingrédients actifs de l'invention selon un procédé général. Par 25 exemple on les prépare facilement et à bas prix en faisant réagir un dérivé d'arginine avec un chlorure d'acide gras supérieur dans une solution alcaline aqueuse.

Les formes optiquement actives L- ou D- ou la forme racémique des composés d'amino-acides basiques sont toutes 30 efficaces, mais on préfère la forme optiquement active L-.

Des exemples de sels de ces dérivés N-acyle aliphatique supérieur d'amino-acides basiques sont des sels minéraux tels que le chlorhydrate et le sulfate, et des sels d'un acide organique tel qu'un acide α -pyrrolidonecarboxylique 35 optiquement actif ou non, et d'un amino-acide acide optiquement actif ou non (tel que l'acide glutamique et l'acide aspartique), de l'acide lactique, de l'acide citrique et de l'acide acétique. En raison de leur nature cristalline on préfère particulièrement un chlorhydrate et un DL- ou L- α -pyrrolidonecarboxylate.

71 23651

Des exemples représentatifs de dérivés

N-acyle aliphatique supérieur d'amino-acides basiques sont : le chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide N α -"coco"- N γ , N γ -diméthyl-DL- α -, γ -diaminobutyrique, le pyrrolidonecarboxylate de l'ester éthylique de la N α -"coco"-L-arginine, le pyrrolidonecarboxylate de l'ester méthylique de la N α -"coco"-L-arginine, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la N α -lauroyl-L-arginine, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la N α -stéaroyl-L-arginine, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la N α -lauroyl-L-ornithine, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la N α -lauroyl-N α , N δ -diméthylornithine, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la N α -palmitoyl-N α , N δ , N δ -triméthylornithine, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la N α -"coco"-N α -méthylornithine, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la N α -palmitoyl-N δ , N δ -diméthylornithine, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la N α -lauroyl-N δ -benzyl-N δ -méthylornithine, le chlorhydrate de l'ester éthylique de la N δ , N δ -diméthyl-N α -"suif hydrogéné"-ornithine, le pyrrolidonecarboxylate de l'ester méthylique de la N α -lauroyl-L-citruline, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la N α -lauroyl-L-lysine, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la N α -myristoyl-L-lysine, le chlorhydrate de l'amide de la N α -myristoyl-L-lysine, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la N α -palmitoyl-N α , N δ -diméthyllysine, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la N α -lauroyl-N δ -benzyl-N δ -méthylllysine, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la N α -lauroyl-L-histidine.

Dans ces formules, on entend par "coco" les radicaux des mélanges d'acides gras de l'huile de coco ; et par "suif" hydrogéné", les radicaux du mélange d'acides gras du suif de boeuf hydrogéné.

Bien entendu les exemples cités ne sont pas limitatifs.

La première caractéristique des composés selon l'invention est que les dérivés mono-N-acyle aliphatique supérieur d'amino-acides basiques ont un bon pouvoir inhibiteur vis-à-vis des micro-organismes ayant une résistance relativement élevée qu'il s'agisse de bactéries gram positif telles que *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis*, soit de bactéries gram négatif telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Proteus vulgaris*. Le tableau 1 (ci-après) illustre

le pouvoir bactéricide ou inhibiteur des composés de l'invention par rapport à l'"Hyamine" (produit de Röhm et Haas Co., Inc.) et de l'hexachlorophène.

Le coefficient phénol du pyrrolidonecarboxylate de l'ester éthylique de la N^ε—"coco"-L-arginine est élevé. Par exemple, les coefficients phénols vis-à-vis d'Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa et Staphylococcus aureus sont respectivement de 170, 85 et 250.

Les micro-organismes, les milieux de culture et la préparation des cultures utilisés dans cet essai ainsi que la méthode de détermination de l'activité bactéricide sont les suivants :

a) Micro-organismes utilisés.

1. Escherichia coli (ATCC 3655)
- 15 2. Pseudomonas aeruginosa (IAM 1002)
3. Proteus vulgaris (IAM 1025)
4. Staphylococcus aureus (ATCC 6538P)
5. Bacillus subtilis (ATCC 6633)
6. Candida albicans (AJ 14 146)
- 20 7. Aspergillus niger (ATCC 9642)

b) Milieux de culture utilisés

1. Extrait de viande 1,0%, polypeptone 1,0%, NaCl 0,25%.
PH = 7,0 (utilisé pour les souches 1 à 5)
2. Extrait de levure 0,3%, extrait de malt 0,3%, polypeptone 0,5%, glucose 1,0% pH = 6,2 (utilisé pour les souches 6 et 7)

c) Préparation des cultures.

On cultive les souches 1 à 6 au repos à 31°C pendant 20 à 24 heures dans des tubes à essai remplis des milieux précités, en cultivant la souche 7 à 31°C pendant 4 jours sur gélose in-
30 clinée à l'extrait de levure et de malt.

d) Méthode d'essai de l'activité bactéricide.

On introduit dans des tubes à essai 0,5 ml des cultures précitées et on y ajoute 10 ml d'une solution aqueuse stérilisée ayant des concentrations diverses en composés à étudier. Après avoir mis les germes au contact du composé, on étale une anse de la suspension de germes des souches 1 à 5 sur une boîte de gélose nutritive, en utilisant une gélose à l'extrait de levure et de malt pour les souches 6 et 7. Après

48 heures de culture à 31°C, on détermine si les germes sont vivants ou morts.

La seconde caractéristique de l'invention est que ces dérivés mono-N-acyle aliphatique supérieur d'amino-5 acides basiques ont un pouvoir antibactérien important contre des micro-organismes ayant une résistance assez prononcée à divers composés antiviraux connus, tels que *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* et *Aspergillus niger*. Par exemple, le pouvoir bactériostatique ou inhibiteur des composés de l'invention par rapport à un composé de la série du nitrofurane, au bichlorhydrate de l'ester méthylique de la palmitoyl-L-lysyl-L-lysine, 10 la streptomycine, la pénicilline et l'acide sorbique et la lauroylsarcosine figurent dans le tableau 2 ci-après.

Les valeurs du tableau 2 représentent les concentrations (γ/ml) des composés provoquant une inhibition de 15 la croissance des micro-organismes.

Les micro-organismes étudiés, les conditions de culture et les milieux de culture sont les suivants :

20	N°	Micro-organisme	Conditions de culture	Durée de préculture	Milieu
	1	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 3655)	37°C, 3 jours	24 h	
25	2	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538P)	37°C, 3 jours	24 h	Bouillon nutritif, pH 7,0
	3	<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633)	37°C, 3 jours	24 h	
	4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (IAM 1002)	30°C, 3 jours	24 h	
30	5	<i>Candida albicans</i> (AJ 14146)	25°C, 3 jours	24 h	Milieu de Koji glucosé et additionné d'extrait
	6	<i>Aspergillus niger</i> (ATCC 9642)	25°C, 3 jours	48 h	de levure ; pH 5,8

La troisième caractéristique des agents de 35 l'invention est qu'ils ne sont que peu ou pas toxiques et ne provoquent aucune irritation de la peau. Par exemple, un essai de toxicité aiguë par voie orale sur la souris, montre que la DL₅₀ du pyrrolidonecarboxylate de l'ester éthylique de la

Na -"coco"-L-arginine est de 10,75 g/kg de poids corporel. Par conséquent, une atteinte de l'homme et des animaux semble impossible. De plus, en mélange soigneusement ce dérivé d'amino-acide avec du polyéthylèneglycol, on l'étale sur le 5 tissu d'un sparadrap pour épidermo-réaction à l'état humide, puis on l'applique sur la peau pendant 24 heures. Cette épiderme-réaction ne révèle aucune irritation cutanée. Comme les composés de l'invention sont des agents tensio-actifs cationiques solubles dans l'eau, ils ont un pouvoir détersif remarquable car ils ont un pouvoir moussant élevé.

10 On peut utiliser les dérivés mono-N-acyle aliphatique supérieur d'amino-acides basiques ou leurs sels sous une forme quelconque de liquide, de pâte, de poudre, de solide, etc... pour la désinfection et la stérilisation dans 15 le domaine de l'hygiène alimentaire, de l'hygiène publique et industrielle, ainsi qu'en agriculture et horticulture. Comme ce sont non seulement des agents désinfectants mais également des agents de toilette, on peut les utiliser comme agents de rinçage dans les shampoings, comme détergents pour les légumes et les fruits et comme désinfectants pour les animaux.

20 De plus, comme ils ont un pouvoir émulsifiant élevé vis-à-vis des cosmétiques et sont solubles dans l'eau, leur solubilité dans la phase aqueuse qui est facilement attaquée par les micro-organismes est supérieure à celle dans la 25 phase huileuse et ils ont un pouvoir antiseptique appréciable même lorsqu'on les additionne en petites quantités aux cosmétiques. De plus, ils ont un pouvoir de pénétration élevé dans les fibres. Ils ont donc de nombreuses utilisations.

30 Les dérivés mono-N-acyle aliphatique supérieur d'amino-acides basiques ou leurs sels peuvent donc être incorporés, appliqués ou pulvérisés à des aliments pour l'homme et les animaux, des cosmétiques, des articles en fibres, en cuir et des peintures, sous forme de liquide, de poudre ou d'émulsion.

35 De plus, on peut citer les quelques exemples d'utilisation concrète suivant des dérivés d'amino-acides précités. On a constaté que des antiseptiques comportant un ou plusieurs de ces esters ou sels empêchent presque totalement la "putréfaction hiochi" des boissons.

Le phénomène de la "putréfaction hiochi" est un trouble blanc accompagné d'un rancissement lors de la conservation ou après la mise en bouteilles du "saké" (vin japonais) du "saké" synthétique qui contient en partie de l'alcool de brasserie ou des produits de l'alcool de brasserie tels que le "mirin" (variété douce du "saké") et qui en rend la consommation impossible.

En général, la "putréfaction hiochi" est provoquée par *Lactobacillus heterohiochi*, *Lactobacillus japonicus* ou *Lactobacillus homohiochi* introduits lors du brassage.

Les exemples 9 et 10 ci-après illustrent le pouvoir antibactérien du pyrrolidonecarboxylate de l'ester méthylique de la N ω -lauroyl-L-arginine par rapport à l'acide salicylique qu'on utilise habituellement pour empêcher la "putréfaction hiochi".

De plus, ces composés adhèrent à la muqueuse buccale dont ils assurent une désinfection prolongée. Ces composés ont donc un pouvoir antibactérien net contre les bactéries appartenant au genre *Lactobacillus*, qui sont les agents pathogènes principaux responsables des caries dentaires et des bactéries appartenant au genre *Staphylococcus*, qui sont les agents pathogènes principaux de la pyorrhée alvéolaire.

Le tableau 3 ci-après montre les résultats d'un essai de détermination du pouvoir antibactérien de ces composés vis-à-vis du genre *Lactobacillus*, c'est-à-dire de *Lactobacillus fermenti*-36 ATCC 9338, et de *Streptococcus faecalis* ATCC 8083, et du genre *Staphylococcus*, c'est-à-dire de *Staphylococcus aureus* ATCC 65 389, on utilise comme témoin le N-lauroyl-sarcosinate de sodium.

Les valeurs du tableau 3 correspondent aux concentrations (γ /ml) des composés inhibant à 50% le développement bactérien.

- 1) On détermine la croissance de *Lactobacillus* et de *Streptococcus* après 24 heures de culture au repos à 37°C et de *Staphylococcus* après 48 heures à 31°C.
- 2) Mélange des radicaux des acides gras de l'huile de coco.
- 3) DL- pyrrolidonecarboxylique.

Le tableau 3 montre de façon évidente que tous ces composés sont plus efficaces que le composé témoin.

Ils possèdent presque le même pouvoir moussant que le N-lauroyl-sarcosinate de sodium utilisé comme témoin, 5 comme le montre le tableau 4 ci-après, ce pouvoir tensio-actif étant souhaitable dans les dentifrices. Les valeurs du pouvoir moussant à 0 minute, sont déterminées selon l'essai JISK 3362. Les résultats précités ci-dessus montrent que ces composés ont des propriétés extrêmement satisfaisantes comme constituant de 10 dentifrice.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture de la description qui va suivre de plusieurs exemples de réalisation.

EXEMPLE 1

15 On étudie la désinfection et le lavage des mains obtenus avec une solution à 0,1% de pyrrolidonecarboxylate de l'ester éthylique de la N_ε—"coco"-L-arginine (APCE).

On constate que les doigts de 15 personnes choisies comme ensemble d'étude sont porteurs de bactéries 20 variables en nature et en nombre.

Chaque sujet plonge ses mains et ses avant-bras sur 35 cm à partir de l'extrémité du majeur dans une cuvette contenant 2 litres d'eau du robinet, puis recommence pendant 1 minute dans une solution à 0,1% de pyrrolidonecarboxylate de 25 l'ester éthylique de la N_ε—"coco"-L-arginine. Finalement, il les lave dans 2 litres d'eau stérilisée.

On compte le nombre de cellules viables dans ces eaux de lavage après que tous les sujets ont procédé au lavage. D'autre part, on conduit une expérience témoin similaire 30 avec un autre groupe de 15 sujets en utilisant de l'eau du robinet au lieu d'une solution à 0,1% de pyrrolidonecarboxylate de l'ester éthylique de N_ε—"coco"-L-arginine. (voir tableau page 20)

EXEMPLE 2

On réalise une préparation pour bain en mélangeant les composants figurant ci-dessous.

DL- α - pyrrolidonecarboxylate de l'ester éthylique de la N α -"coco"-L-arginine	500 g
Iodure de sodium	1 g
Bromure de sodium	0,6
5 Carbonate de lithium	0,6
Sulfate de manganèse	0,01
Sulfate de fer	0,01
Chlorure de potassium	15,0
Chlorure de calcium	40,0
10 Sulfate de magnésium	66,4
Chlorure de magnésium	96,0
Chlorure de sodium	280,5

EXAMPLE 3

On prépare un agent de démaquillage protecteur en mélangeant les composants suivants :	
DL- α -pyrrolidonecarboxylate de l'ester éthylique de la N α -lauroyl-L-arginine	3,0% en poids
Triéthanolamine	2,0
Parfum	0,3
20 Eau	94,7

EXAMPLE 4

On prépare un cold-cream du type émulsion huile-eau de la façon suivante :	
On émulsifie 50g d'huile minérale, 7g de cire d'abeille, 2g de "Tween 40" (marque déposée), 8g d"Atlas G-1726" (marque déposée), avec 33 ml d'une solution aqueuse à 1% de chlorhydrate de N α -myristoyl-N ϵ ,N ϵ -diméthyl-L-lysine à 70°C.	
D'autre part, on prépare de la même façon le cold-cream témoin en utilisant 33 ml d'eau.	
30 La nouvelle crème contenant un dérivé de lysine ainsi préparée forme une bonne émulsion dont la qualité ne change pas lorsqu'on la conserve à 30°C pendant 2 mois à 90% d'humidité.	
La crème témoin moisit et se colore.	

EXAMPLE 5

35 On prépare une eau de toilette de la façon suivante :	
On mélange à 85 parties d'eau, 10 parties d'étha- nol, 0,05 partie de gomme adragante, 5 parties de propylèneglycol.	

1 partie de DL- α -pyrrolidonecarboxylate de l'ester méthylique de la N α -lauroyl-L-arginine.

D'autre part, on prépare de la même façon une eau de toilette témoin contenant du monolaurate de polyoxy-5 éthylènesorbitan au lieu du dérivé d'arginine.

La qualité de la nouvelle eau de toilette contenant le dérivé d'arginine ne se modifie pas par conservation à 30°C pendant un mois à une humidité de 90%.

L'eau de toilette témoin moisit.

10

EXEMPLE 6

On mélange 0,5 g d'amide de la N α -palmitoyl-N δ ,N δ -diméthyl-L-ornithine à 1 kg d'un mélange d'aliment pour animaux.

On ne constate aucun changement de la qualité 15 du mélange d'aliment pour animaux ainsi préparé contenant un dérivé d'ornithine par conservation à la température ambiante pendant deux semaines.

Le mélange témoin d'aliment pour animaux moisit et prend une odeur putride.

20

EXEMPLE 7

On pulvérise 0,5 ml de solution aqueuse à 3% de DL- α -pyrrolidonecarboxylate de l'ester éthylique de la N α -lauroyl-L-arginine pour 100 cm² de surface de cuir de bœuf apprêté.

25

On ne constate aucune modification de la qualité du cuir de bœuf apprêté pulvérisé après conservation à 30°C pendant un mois à 90% d'humidité.

Le cuir de bœuf apprêté témoin moisit.

EXEMPLE 8

30

On dissout de façon homogène 2g d'ester éthylique de la N α ,N δ -diméthyl-N δ -lauroyl-DL-ornithine dans 500g de peinture du type émulsion dans l'eau contenant 100 parties d'émulsion à 50% de chlorure de vinyle, 70 parties de blanc de titane, 10 parties d'anhydride silicique, 190 parties de carbonate de calcium, 30 parties de solution aqueuse à 10% d'alcool polyvinyle, 1 partie de polyacrylate d'ammonium, 1 partie de Tween 40 et 100 parties d'eau.

(1) On ne constate aucune modification de la qualité de la peinture ainsi préparée contenant le dérivé d'ornithine lors de la conservation à 30°C pendant 3 mois à 90% d'humidité.

5 La peinture témoin présente une séparation de phase par putréfaction.

(2) On applique la peinture ci-dessus à une planche de cèdre.

La qualité de la pellicule de la nouvelle peinture contenant le dérivé d'ornithine ne se modifie pas par 10 conservation à 30°C pendant 3 mois à une humidité de 90%.

La pellicule de peinture témoin moisit.

EXEMPLE 9

On ajoute à pH 5,0 un milieu de culture aqueux constitué de 100 ml de "saké" (vin japonais) (ayant une concentration en alcool de 16%) et 0,8g d'extrait de foie de boeuf.

Après stérilisation, on ajoute au milieu à la concentration de 1γ/ml, 10γ/ml et 50γ/ml du pyrrolidonecarboxylate de l'ester méthylique de la N α -lauroyl-L-arginine 20 comme indiqué dans le tableau 5 ci-après. On ensème avec les trois souches de bactéries Hiochi figurant dans le tableau 5 et on cultive à 30°C. Le tableau 5 indique la culture apparente après trois semaines aux concentrations de 10 et 50γ/ml. On utilise comme témoin dans l'exemple de l'acide salicylique 25 (DL₅₀ par voie orale chez le rat = 0,9 g/kg):

EXEMPLE 10

On ajoute à du "saké" A (17% d'alcool), 0,001% de pyrrolidonecarboxylate de l'ester éthylique de la N α -"coco"-L-arginine et on ajoute à du "saké" B (17% d'alcool), 0,001% de 30 salicylate de sodium et on les conserve à 30°C ± 2°C, en comparant leur arôme et leur saveur.

Le "saké" A ne surit pas même après 6 mois, tandis que le "saké" B commence à surir pratiquement après un mois.

35

EXEMPLE 11

On prépare du Kamaboko selon un procédé connu en utilisant les constituants suivants : 70,0% de chair de poisson congelé, 2,6% de chlorure de sodium, 0,3% de "HI-MB"

(produit de AJINOMOTO CO., Inc. , mélange d'inosinate de sodium et de glutamate de sodium), 5,5 % d'albumine d'oeuf, 2,1% de saccharose, 13,8% d'amidon et 7,0% d'eau froide.

On ajoute à du "Kamaboko" A 0,012% de chlorhydrate de l'ester méthylique de la L-citrulline avec 0,012% de "AF-2" (VENO PHARMACEUTICAL Co., Composés de nitrofurane) et on ajoute à du "Kamaboko" B uniquement 0,012% de "AF-2" et on les conserve à 30°C pendant 3 jours dans une boîte de Pétri munie d'un couvercle. Le "Kamaboko" B porte des colonies de champignons semblant appartenir au genre Penicillium. On ne constate aucune souillure bactérienne, ni de contamination du "Kamaboko" A dont le goût ne change pas.

EXEMPLE 12

On prépare un dentifrice en mélangeant les 15 composés suivants :

(% en poids)

Phosphate bicalcique dihydraté	44,5
Gomme adragante	2,0
Glycérol	18,5
DL- α -pyrrolidonecarboxylate de l'ester éthylique de la N α -"coco"-L-arginine	3,0
Saccharine	0,4
Arômes	1,0
Eau	30,6

25

EXEMPLE 13

On prépare un dentifrice aqueux en mélangeant les composants figurant dans le tableau suivant :

(% en poids)

Carbonate de calcium précipité	70,2
Carbexyméthylcellulose sédique	22,0
DL- α -pyrrolidonecarboxylate de l'ester méthylique de la N α -lauroyl-L-arginine	3,0
Saccharine	0,5
Arômes	1,3
Eau	3,0

EXEMPLE COMPLEMENTAIRE

(1) Préparation du chlorhydrate de l'ester méthylique de la N α -lauroyl-L-lysine.

On dissout 66,2g (0,2 mole) de chlorhydrate de l'ester méthylique de la N_f -carbobenzoxy-L-lysine dans 200 ml de tétrahydrofurane et on ajoute en agitant et en refroidissant 58,5 ml (0,42 mole) de triéthylamine et 43,7g (0,2 mole) 5 de chlorure de lauroyle. On laisse reposer le mélange obtenu une nuit à la température ambiante. On neutralise le mélange réactionnel obtenu par 800 ml d'acide chlorhydrique 1N.

On filtre le précipité et on le dissout dans 400 ml d'éthanol. On introduit lentement la solution dans l'étha- 10 nol dans 800 ml d'ammoniaque refroidie à 0°C. On sépare le précipité et on le sèche.

On dissout 59,8 g de l'ester méthylique de la N₄-lauroyl-N_f -carbobenzoxy-L-lysine ainsi obtenu dans 600 ml d'éthanol puis on ajoute 12,7 ml d'acide chlorhydrique concen- 15 tré et 23 g de charben contenant 10% de palladium. Ensuite, on réduit la solution réactionnelle par l'hydrogène en agitant sous pression atmosphérique. On sépare le catalyseur par fil- tration. On concentre le mélange réactionnel sous pression ré- duite pour chasser totalement le solvant et l'eau. On dissout 20 le résidu dans le méthanol puis on l'additionne d'acétate d'éthyle. On précipite ainsi des cristaux blancs qu'on sépare par filtration. On recristallise les cristaux bruts dans l'étha- nol et l'acétate d'éthyle pour obtenir 13,3 g de chlorhydrate purifié de l'ester méthylique de la N₄-lauroyl-L-lysine.

25 Rendement = 88,0% p.f. 96 - 98°C

(2) Préparation du DL- α -pyrrolidonecarboxylate de l'ester éthylique de la N₄ -"coco"-L-arginine.

On dissout 35,0 g (0,2 mole) de L-arginine dans 200 ml d'acétone et 150 ml d'eau puis on ajoute en refroi- 30 disant à 10 - 20°C en agitant de l'hydroxyde de sodium 8N pour ajuster le pH à 11,5 - 12,0 et 40 g (0,18 mole) de chlorure des acides gras de l'huile de coco. On neutralise le mélange réactionnel par de l'acide chlorhydrique, 6N en amenant le pH à 5,0 puis on l'introduit dans 300 ml d'eau froide.

35 On filtre le précipité et on le sèche, on ob- tient 0,5 g de N₄ -"coco"-L-arginine brute cristallisée.

Rendement = 77,9 % p.f. 230 - 235°C

On sature 35,6 g (0,1 mole) du composé ci-dessus avec 200 ml de solution d'éthanol contenant de l'acide chlorhydrique et on laisse reposer une nuit à la température ambiante. On sépare par filtration le produit insoluble du mélange réactionnel obtenu. On concentre le filtrat sous pression réduite. On dissout le résidu dans 200 ml d'acétate d'éthyle puis on l'additionne de triéthylamine en refroidissant. On lave la couche de solvant organique par l'eau puis on l'additionne de 12,9 g d'acide DL- α -pyrrolidonecarboxylique en chauffant à 10 30°C. On filtre ensuite le mélange réactionnel pour enlever une petite quantité de matières insolubles. On concentre le filtrat sous pression réduite. On recristallise le résidu dans l'éthanol. On obtient 12,4 g de DL- α -pyrrolidonecarboxylate de l'ester éthylique de la N γ -"coco"-L-arginine sous forme 15 de cristaux blancs. p.f. 181 \pm 184°C (décomposition).

Bien entendu, diverses modifications peuvent être apportées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs sans sortir du cadre de l'invention.

Tableau 1

Composés selon l'invention	Microorganisme						
	1	2	3	4	5	6	7
Pyrrolidonecarboxylate de l'ester méthylique de la N ^ε -"coco"-L-arginine	75 ~100	4150 ~200	50 ~100	50 ~100	400 ~500	100 ~150	2000 ~2300
Pyrrolidonecarboxylate de l'ester méthylique de la N ^ε -"coco"-L-arginine	75 ~100	150 ~200	50 ~100	50 ~100	400 ~500	100 ~150	2000 ~2300
Chlorhydrate de l'ester méthylique de la N ^ε -lauroyl-L-arginine	75 ~100	150 ~200	50 ~100	50 ~100	400 ~500	100 ~150	2000 ~2300
Pyrrolidonecarboxylate de l'ester méthylique de la N ^ε -lauroyl-L-citrulline	100 ~150	200 ~250	50 ~100	100 ~150	500 ~600	150 ~200	2000 ~2500
Chlorhydrate de l'ester méthylique de la N ^ε -lauroyl-L-ornithine	100 ~150	150 ~200	50 ~100	50 ~100	400 ~500	100 ~150	2000 ~2300
Chlorhydrate de l'ester méthylique de la N ^ε -lauroyl-L-lysine	100 ~150	200 ~250	75 ~150	100 ~150	500 ~600	100 ~150	2000 ~2500
Chlorhydrate de l'ester méthylique de la N ^ε -myristoyl-L-lysine	75 ~100	150 ~200	50 ~100	50 ~100	400 ~500	100 ~150	2000 ~2300
Chlorhydrate de l'amide de la N ^ε -myristoyl-L-lysine	100 ~150	200 ~250	75 ~150	100 ~150	500 ~600	200 ~300	2500 ~2800
Chlorhydrate de l'ester méthylique de la N ^ε -myristoyl-L-histidine	150 ~200	200 ~250	50 ~100	100 ~150	500 ~600	150 ~200	2000 ~2500
Chlorhydrate de l'ester méthylique de la N ^ε -palmitoyl-N ^δ ,N ^δ -diméthyl-L-ornithine	150 ~200	300 ~500	100 ~200	150 ~200	400 ~500	200 ~300	2500 ~2800
Exemple de référence	"Hyamine Chlorure de benzéthonium" (hexachlorophène)	50 ~100	150 ~200	50 ~100	25 ~500	100 ~150	800 ~1000

Note : Les valeurs du tableau 1 indiquent les concentrations des composés inhibant la poussée des micro-organismes, en μ /ml, par contact des souches pendant 10 minutes avec ces solutions aquueuses.

71 23651

2143557

Tableau 2

Composés	Micro-organisme					
	1	2	3	4	5	6
(1) Chlorhydrate de l'ester méthyllique de la N ^ε -lauroyl-L-lysine	1000 <	1000 <	100 ~	~1000	100 ~	1000 < 1000 <
(2) Chlorhydrate de l'ester méthyllique de la N ^ε -lauroyl-L-ornithine	100 ~ 1000	10 ~ 100	10 ~ 100	100 ~ 1000	100 ~ 1000	10 ~ 100
(3) Chlorhydrate de l'ester méthyllique de la N ^ε -palmitoyl-N ^ε ,N ^ε -diméthyl-L-ornithine	100 ~ 1000	10 ~ 100	< 10	1000 <	10 ~ 100	10 ~ 100
(4) Chlorhydrate de l'ester méthyllique de la N ^ε -myristoyl-N ^ε ,N ^ε -diméthyl-L-lysine	1000 <	< 10	10 ~ 100	1000 <	10 ~ 100	10 ~ 100
(5) Pyrrolidoncarboxylate de l'ester méthyllique de la N ^ε -lauroyl-L-arginine	10 ~ 100	10 ~ 100	100 ~ 1000	100 ~ 1000	10 ~ 100	10 ~ 100
(6) Ester méthyllique de la N ^ε -lauroyl-L-citrulline	1000 <	1000 <	1000 <	1000 <	1000 <	1000 <
(7) Chlorhydrate de l'ester méthyllique de la N ^ε -lauroyl-L-histidine	100 ~ 1000	100 ~ 1000	100 ~ 1000	100 ~ 1000	100 ~ 1000	100 ~ 1000
(8) "AF-2"	10 ~ 100	10 ~ 100	< 10	< 10	100 ~ 1000	1000 <
(9) Dichlorhydrate de l'ester méthyllique de la palmitoyl-L-lysine	10 ~ 100	10 ~ 100	< 10	< 10	100 ~ 1000	1000 <
(10) Streptomycine	< 10	10 ~ 100	~	1000 <	1000 <	1000 <
(11) Lauroyl-sarcosine	1000	100	100 ~ 1000	1000 <	1000 <	1000 <
(12) Pénicilline	10 ~ 1000	< 10	~	1000 <	1000 <	1000 <
(13) Acide sorbique	1000 <	-	1000 <	1000 <	1000 <	1000 <

71 23651

2143557

18

Tableau 3

Composés	Lactobacillus (1) fermenti	Streptococcus faecalis	Staphylococcus aureus
Chlorhydrate de l'ester méthylique de la N _ε -"coco"-L-arginine (2)	14	36	5
P.C.(3) de l'ester méthylique de la N _ε -lauroyl-L-arginine	18	38	12
P.C.(3) de l'ester éthylique de la N _ε -"côto"-L-arginine	21	45	8
Acétate de l'ester méthylique de la N _ε -palmityl-L-lysine	17	28	5
N-lauroylsarcosinate de sodium	70	49	80

(1) - (2) - (3) voir page 8

71 23651

2143557

19

Tableau 4

Composés	Peigneur mesurant (mm)
Pyrrolidonecarboxylate de l'ester méthyllique de la N ^ε -"coco"-L-arginine	190
Pyrrolidonecarboxylate de l'ester éthyllique de la N ^ε -"coco"-L-arginine	192
Chlorhydrate de l'ester méthyllique de la N ^ε -lauroyl-L-arginine	185
N-lauroylsarcosinate de sodium	200

71 23651

2143557

20

Tableau de l'exemple 1

Nombre de cellules viables dans 0,1 ml	
	Avant lavage
With 0,1% d'APCE	344
After washing	16
Without APCE	348
	289

71 23651

2143557

21

Tableau 5

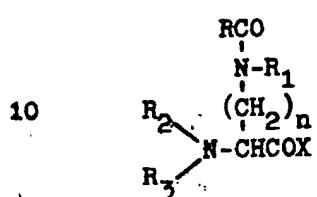
bactéries	Lactobacillus- heteroiochii			Lactobacillus- japonicus			Lactobacillus- homoeoiochii		
concentration	10 Y	50 Y	10 Y	50 Y	10 Y	50 Y	10 Y	50 Y	10 Y
Pyrrolidonecarboxylate de l'ester méthyllique de la N-lauroyl-L-arginine	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Acide salicylique	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- : absence de culture

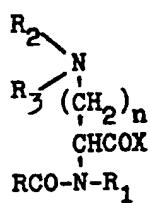
+ : culture nette

REVENDICATION

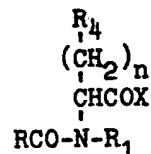
5 Agent bactéricide, germicide et antiseptique, caractérisé en ce qu'il est constitué d'un dérivé mono-N-acyle aliphatique supérieur d'amino-acide basique de formules générales (I), (II) et (III), ou de ses sels :



(I)



(II)



(III)

15 dans lesquelles RCO représente un radical d'acide gras saturé ou insaturé comportant de 6 à 20 atomes de carbone, R₁ représente H ou -CH₃, X représente -NH₂, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, OC₄H₉ ou -OCH₂C₆H₅, R₂ représente H ou -CH₃, R₃ représente H ou -CH₃, R₄ représente -NHCO-NH₂, -NHCONH₂ ou 20



n est égal à 1, 2, 3 ou 4.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.